

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 特 許 公 報 (B 2)

(11) 特許番号

特許第3471840号
(P3471840)

(45) 発行日 平成15年12月2日(2003.12.2)

(24) 登録日 平成15年9月12日(2003.9.12)

(51) Int.Cl.⁷

識別記号

F I

A 6 1 K 47/14
9/06
9/08
9/70
47/10

A 6 1 K 47/14
9/06
9/08
9/70
47/10

請求項の数 2 (全 9 頁)

(21) 出願番号 特願平5-69225

(22) 出願日 平成5年3月4日(1993.3.4)

(65) 公開番号 特開平6-256218

(43) 公開日 平成6年9月13日(1994.9.13)
審査請求日 平成12年2月7日(2000.2.7)

(73) 特許権者 000230478

日本ワイスレダリー株式会社
東京都中央区京橋1丁目10番3号

(72) 発明者 齋藤 博

東京都田無市向台町3-4-56

(72) 発明者 西野 和美

埼玉県上福岡市上福岡4-2-6 並木
ハイム202号

(72) 発明者 宮地 建明

埼玉県坂戸市伊豆の山町5-11

(74) 代理人 100083301

弁理士 草間 攻

審査官 植原 克典

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 外用剤

1

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】 薬理活性物質と、(a) モノオレイン酸グリセリン、(b) エタノール及び(c) 水とを必須成分として含有し、かつ(a)、(b)及び(c)の配合割合が3者の合計重量を基準として：

(a) 10～20重量%

(c) 30～60重量%

(c) 30～60重量%

であることを特徴とする外用剤。

【請求項2】 (a) モノオレイン酸グリセリン、
(b) エタノール及び(c) 水の合計重量が、製剤全重量に対して少なくとも20%以上であることを特徴とする請求項1に記載の外用剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

2

【産業上の利用分野】 本発明は外用剤に関し、より詳細には、製剤中にグリセリンモノ脂肪酸エステル、アルコール類及び水を特定の割合で含有し、その結果、薬理活性物質の経皮吸収が著しく促進された外用剤に関する。

【0002】

【従来の技術およびその課題】 近年、適用が簡便であることや初回通過効果による薬物の代謝を回避できること等の理由から、薬物の全身投与又は局所投与を目的として経皮投与用外用剤が用いられることが多い。ところが、正常皮膚表面には角質層等の薬物に対する種々のバリアーが存在することから、かかる外用剤を正常皮膚表面に塗布または貼付して適用する場合、損傷皮膚表面や口腔粘膜に適用する場合に比べて薬物の吸収が困難である。そのため、薬物を正常皮膚から経皮投与することを目的とした外用剤には、薬物の吸収を促進させるための

B20

さまざまな工夫がなされている。

【0003】例えば、特開昭64-68314号公報には、エタノールおよびグリセロール・モノラウレートを通過促進剤として用いる経皮薬物投与デバイスが開示されている。しかしながら、ここで用いられている透過促進剤は特定の構造を有する貼付剤に利用することを目的として開発されており、そのため、他の剤形には応用が困難である。

【0004】また、特開平2-56429号公報には、中鎖脂肪酸モノグリセリドによりモルフィンの経皮吸収を高めた外用剤が開示されている。しかしながら、この外用剤は薬理活性物質がモルフィンに限定されており、モルフィンとの組合せで経皮吸収の促進効果が得られているに過ぎない。また、当該剤形には界面活性剤である中鎖脂肪酸モノグリセリドが高濃度に含有されているため、皮膚刺激性の点で問題がある。

【0005】従来から、特定の薬物の経皮吸収を促進したり限定された剤形において薬物の透過を促進する技術は知られているが、幅広い薬物・剤形の範囲で薬物の皮膚透過を促進する技術は未だ開発されておらず、薬物や剤形を変えると満足な吸収促進が得られなくなるという問題があつた。また、透過促進剤として用いられる成分の皮膚刺激性が強く、適用部位での安全性に欠けるという問題もあつた。そのため、特定の剤形に限定されことなく、目的とする薬物を安全に、かつ十分に、経皮吸収させることができる外用剤の開発が強く望まれている。

【0006】

【課題を解決するための手段】本発明者らは、グリセリンモノ脂肪酸エステル、アルコール類及び水を特定の割合で含有した外用剤が、薬理活性物質をその種類を問わずに十分にかつ速やかに経皮吸収させること、しかも、かかる外用剤が皮膚表面に対して極めて低刺激性であることを見出し、本発明を完成するに至つた。

【0007】かくして、本発明は、薬理活性物質と、
(a) モノオレイン酸グリセリン、(b) エタノール及び(c) 水とを必須成分として含有し、かつ(a)、(b)及び(c)の配合割合が3者の合計重量を基準として：

(a) 10~20重量%

(c) 30~60重量%

(c) 30~60重量%

であることを特徴とする外用剤を提供するものである。

【0008】本発明の外用剤は、剤形や薬理活性物質を幅広い範囲から目的に応じて選択することができ、しかも、皮膚を刺激することなく薬物の皮膚透過を速やかに、かつ著しく促進することができる。したがって、本発明の外用剤は製剤技術上極めて有用なものである。

【0009】以下、本発明を更に詳細に説明する。

【0010】本発明で用いられるグリセリン脂肪酸エ

テルには、一般には炭素数12ないし20の飽和または不飽和脂肪酸とグリセリンとのモノエステルが包含され、例えば、モノラウリン酸グリセリド、モノミリスチン酸グリセリド、モノバルミチン酸グリセリド、モノステアリン酸グリセリド、モノアラキジン酸グリセリド等のモノ飽和脂肪酸グリセリド；モノバルミトレイン酸グリセリド、モノオレイン酸グリセリド、モノリシノール酸グリセリド、モノリノール酸グリセリド、モノリノレン酸グリセリド、モノエオステアリン酸グリセリド、モノアラキドン酸グリセリド等のモノ不飽和脂肪酸グリセリドから選択される1種又は2種以上を組み合わせ用いることができるが、中でも、モノラウリン酸グリセリド又はモノオレイン酸グリセリドが好ましく、特にモノオレイン酸グリセリドが好ましい。

【0011】アルコール類は、低級アルコールであることが好ましく、例えば、メタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール等を挙げることができるが、特にエタノールが適している。

【0012】また、水としては、特に制限はなく、通常の製剤処方中に用いられる蒸留水またはイオン交換水が好ましい。

【0013】本発明の外用剤における(a)グリセリンモノ脂肪酸エステル、(b)アルコール類及び(c)水の使用量は、それぞれその種類及び経皮吸収させる薬理活性物質の種類に応じて変えることができるが、グリセリンモノ脂肪酸エステルは、(a)、(b)及び(c)の合計重量を基準として、一般に1~30重量%、好ましくは1~25重量%、特に好ましくは2~25重量%の範囲内で用いることができる。

【0014】また、アルコール類は、(a)、(b)及び(c)の合計重量を基準として、一般に10~80重量%の範囲内で用いることが好ましく、特に、グリセリンモノ脂肪酸グリセリンとしてモノオレイン酸グリセリンを用いる場合には10~80重量%、そしてモノラウリン酸グリセリンを用いる場合には10~70重量%の範囲内で用いることが好ましい。

【0015】さらに、水は、(a)、(b)及び(c)の合計重量を基準として、一般に10~70重量%の範囲内で用いることが好ましく、特に、モノオレイン酸グリセリンを用いる場合には10~70重量%、そしてモノラウリン酸グリセリンを用いる場合には25~70重量%の範囲内で用いることが好ましい。

【0016】グリセリンモノ脂肪酸エステル、アルコール類及び水を上記の割合で用い、これに目的に応じた種々の薬理活性物質を加えて混合することにより、本発明の外用剤とすることができる。

【0017】ここで用いることができる薬理活性物質の種類には特に制限はなく各種の活性物質を用いることができ、例えば、局所麻酔薬としてのアミノ安息香酸エチル、塩酸ジブカイン、塩酸テトラカイン、塩酸プロカイ

ン、リドカイン等：消炎・鎮痛・解熱剤としてのサリチル酸メチル・グアイアズレン、ベンダザック、インドメサシン、グリチルレチン酸、ケトプロフェン、フルルビプロフェン、イブプロフェン、イブフェナツク・ブフェキサマツク・シクロフェナツク・ナトリウム、ピロキシカム、クロタミトン、フルフェナム酸、メフェナム酸、フェンブフェン、4-ピフェニリル酢酸等；鎮痛剤としてのモルヒネ、コデイン、ナロルフィン、ペンタゾシン、アセトアニリド、アミノピリン等；鎮痒剤としてのイクタモール、モクタル、カンフル、チモール、ジフエンヒドラミン、クロルフェニラミン、塩酸プロメタジン、トリベレナミン、インサイベンジル等；副腎皮質ホルモンとしてのヒドロコルチゾン、酢酸ヒドロコルチゾン、酪酸ヒドロコルチゾン、フルオロシノロンアセトニド、ビバル酸フルメタゾン、フルオシノニド、フルオロメソロン、プロピオン酸ベクロメタゾン、デキサメタゾン、デキサメタゾンリン酸ナトリウム、酢酸デキサメタゾン、フルドロキシコルチド、吉草酸ベタメタゾン、ジプロピオン酸ベタメタゾン、トリアムシノロンアセトニド、プレドニゾン、メチルプレドニゾン、酢酸メチルプレドニゾン、吉草酸ジフルコルトロン、プロピオン酸クロベタール、アムシノニド、ハルシノニド、吉草酸酢酸プレドニゾン、酪酸プロピオン酸ヒドロコルチゾン；カテコールアミン類としてエピネフリン、ノルエピネフリン、塩酸イソプロテレノール等；フェネチラミン類として塩酸エフェドリン等；ベラドンナアルカロイド類としての硫酸アトロピン、臭化水素酸スコポラミン等；サルファ剤としてのスルファモノメトキシ、スルファメチゾール等；抗生物質としてのペニシリン類、セファロスポリン類、エリスロマイシン、塩酸テトラサイクリン、ミノサイクリン、カルバペネム類、クロラムフェニコール、ストレプトマイシン等；抗真菌剤としてのナフチオメート、クロトリマゾール等；抗悪性腫瘍剤としての5-フルオロウラシル、シクロホスファミド、ブスルファン、アクチノマイシン等；催眠剤としてのバルビタール、チオペンタール等；向精神病剤としてのクロルプロマジン、レゼルピン、クロルジアゼポキシド等；抗パーキンソン病としてのクロルゾキサシン、レボドパ等；強心剤としてのジギトキシン、ジゴキシン等；抗不整脈剤としての塩酸プロカイナム、塩酸プロプラノロール等；抗狭心症剤としてのジビリダモール、亜硝酸アミル等；抗高血圧剤としてのレゼルピン、硫酸グアナチジン等；紫外線抑制剤としてのパラアミノベンゾエートエステル等；メラニン生成抑制剤としてのハイドロキノン、ビタミンCエステル類、パラハイドロキシシナメート等；乾癬治療剤としての8-メトキシソラレン、デイスラノール等；その他、生薬成分、ビタミン類、保湿剤、角質軟化剤等を例示することができる。

【0018】これらの薬理活性物質の配合量は特に厳密に制限されることはなく、該活性物質の種類や活性の程

度等に応じて広範囲にわたり変えることができ、また、本発明の外用剤中で溶解状態または懸濁状態のいずれの状態でも存在しても良好な経皮吸収の促進が得られるが、上記(a)グリセリンモノ脂肪酸エステル、(b)、アルコール類及び(c)水の合計重量に対して、一般には0.01~50重量%、好ましくは0.05~30重量%、特に好ましくは0.1~20重量%の割合で配合することができる。

【0019】また、本発明の外用剤は、さらに必要に応じて、製剤学上通常用いられる基剤や添加剤、例えば、
 10 親水ワセリン、精製ラノリン、吸水軟膏、加水ラノリン等の吸水性基剤；親水軟膏等の親水性基剤；マクロゴール軟膏等の水溶性基剤；流動パラフィン、セタノール、ミツロウ、イソプロピルミリステート等の油性基剤；澱粉、プルラン、アラビアゴム、トラガントガム、ゼラチン、デキストラン、メチルセルロース、エチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース等の天然水溶性高分子；カルボキシビニルポリマー、カルボキシメチルセルロース・ナトリウム、ポリアクリル酸（ナトリウム）、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン等の合成水溶性高分子；グリセリン、プロピレングリコール、ソルビトール、ポリエチレングリコール等の保湿剤；ジヒドロキシアリミニウムアミノアセテート等のゲル化剤；精製水添大豆レシチン、精製水添卵黄レシチン、モノステアリン酸グリセリン、モノステアリン酸プロピレングリコール、ポリグリセリン脂肪酸エステル類、ソルビタン脂肪酸エステル類、ポリエチレングリコール脂肪酸エステル類、ポリオキシエチレン（硬化）ヒマシ油類、ポリオキシエチレンアルキルエーテル類等の乳化剤；エデト酸ナトリウム等の安定化剤；酒石酸、乳酸、ジイソプロパノールアミン等のpH調節剤；パラオキシ安息香酸エステル類、ソルビン酸等の保存剤の1種
 20 または2種以上を配合することができ、それによつて、チンキ剤、液体スプレー剤、ローション剤、軟膏剤、クリーム剤、ゲル、ゾル、エアロゾルの形態に調製し、また、更にテープ材、不織布等に展延してパップ剤、プラスター、テープ剤とすることもできる。

【0020】上記の基剤や添加剤の配合比は特に厳密に制限されるものではなく、製剤学上通常行われる外用剤の処方例に則して配合することができるが、得られる外用剤中で、(a)グリセリンモノ脂肪酸エステル、
 (b)アルコール類及び(c)水の合計重量は、製剤全重量に対して少なくとも20重量%以上であることが好ましく、40重量%以上であることが特に好ましい。

【0021】本発明の外用剤を調製する場合、(a)グリセリンモノ脂肪酸エステル、(b)アルコール類及び(c)水は、予め一体とした混合状態で用いる必要はなく、目的とする製剤の調製工程で適宜配合し、結果的に得られる製剤中に上記特定の配合割合で含有されていれ

ばよい。

【0022】例えば、上記(a)グリセリンモノ脂肪酸エステル、(b)アルコール類及び(c)水に薬理活性物質のみを配合させる場合は、グリセリンモノ脂肪酸エステル、アルコール類、水及び薬理活性物質を各適量混合し、得られる本発明の外用剤は、そのまま皮膚表面に塗布し、または噴霧することができる。

【0023】また、クリーム剤、ゲル剤及び貼付剤は、それ自体既知の製剤法に従って調製することができ、例えば後記製造例に記載の方法にしたがって製造することができる。

【0024】以上述べたとおり、本発明の外用剤は、必須成分としてグリセリンモノ脂肪酸エステル、アルコール類及び水を特定の割合で含有するものであり、この外用剤を用いれば、広い範囲の中から選択された薬理活性物質を速やかにかつ効率よく経皮投与することができる。また、本発明の外用剤は、上記3成分以外の基剤又は添加剤が配合されていても、薬理活性物質の経皮吸収の促進効果を失うことがない。さらに、本発明の外用剤は、適用する皮膚表面に対して極めて低刺激性である。

【0025】以上の如き優れた特徴を有する本発明の外用剤は、薬物の経皮投与又は局所投与を目的とする製剤技術の分野において極めて有用である。

【0026】以下、本発明を実施例、薬理試験及び製剤例によつて更に具体的に説明するが、これらの記載によつては本発明が何ら制限されるものでないことはいふまでもない。

【0027】

【実施例】

実施例1～8

グリセリンモノ脂肪酸エステル(GMFE)としてモノラウリン酸グリセリン(ラウリン酸：炭素数12)を用い、これにエタノールと水を後記第1表に記載する各種割合で混合し、この混合物に塩酸プロプラノロールを1重量%となるように加えて、本発明の外用剤(実施例1～8)を調製した。

【0028】実施例9～18

グリセリンモノ脂肪酸エステル(GMFE)としてモノオレイン酸グリセリン(オレイン酸：炭素数18、二重結合2)を用い、これにエタノールと水を後記第2表に記載する各種割合で混合し、この混合物に塩酸プロプラノロールを1重量%となるように加えて、本発明の外用剤(実施例9～18)を調製した。

【0029】実施例19

グリセリンモノ脂肪酸エステル(GMFE)としてモノオレイン酸グリセリン(オレイン酸：炭素数18、二重結合2)を用い、これにエタノールと水を後記第3表に記載する割合で混合し、この混合物に4-ビフェニル酢酸を2重量%となるように加えて、本発明の外用剤(実施例19)を調製した。

【0030】実施例20

モノオレイン酸グリセリン10重量%、エタノール60重量%及び水30重量%を混合し、この混合物に酪酸ヒドロコルチゾン1重量%となるように加えて、本発明の外用剤(実施例20)を調製した。

【0031】実施例21

モノオレイン酸グリセリン10重量%、エタノール60重量%及び水30重量%を混合し、この混合物に塩酸リドカイン1重量%となるように加えて、本発明の外用剤(実施例21)を調製した。

【0032】実施例22

モノオレイン酸グリセリン10重量%、エタノール60重量%及び水30重量%を混合し、この混合物にジクロフェナック・ナトリウムを2重量%となるように加えて、本発明の外用剤(実施例22)を調製した。

【0033】実施例23

モノオレイン酸グリセリン10重量%、エタノール60重量%及び水30重量%を混合し、この混合物に塩酸ブロメタジンを1重量%となるように加えて、本発明の外用剤(実施例23)を調製した。

【0034】実施例24

モノオレイン酸グリセリン10重量%、エタノール60重量%及び水30重量%を混合し、この混合物に亜硝酸アミルを5重量%となるように加えて、本発明の外用剤(実施例24)を調製した。

【0035】

【参考例】

参考例1～9

グリセリンモノ脂肪酸エステル(GMFE)としてモノラウリン酸グリセリン(ラウリン酸：炭素数12)を用い、これにエタノールと水を後記第1表に記載する各種割合で混合し、各混合物に塩酸プロプラノロールを1重量%となるように加えて、外用剤(参考例1～9)を調製した。

【0036】参考例10

グリセリンモノ脂肪酸エステル(GMFE)としてモノオレイン酸グリセリン(オレイン酸：炭素数18、二重結合2)を用い、これにエタノールを後記第2表に記載する各種割合で混合し、得られた混合物に塩酸プロプラノロールを1重量%となるように加えて、外用剤(参考例10)を調製した。

【0037】参考例11

エタノールと水を後記第3表に記載する割合で混合し、この混合物に4-ビフェニル酢酸を2重量%となるように加えて、外用剤(参考例11)を調製した。

【0038】参考例12～22

グリセリンモノ脂肪酸エステル(GMFE)としてモノカプリル酸グリセリン(カプリル酸：炭素数8)を用い、これにエタノールと水を後記第4表に記載する各種割合で混合し、各混合物に塩酸プロプラノロールを1重

量%となるように加えて、外用剤（参考例12～22）を調製した。

【0039】参考例23～28

グリセリンモノ脂肪酸エステル（GMFE）としてモノカブリン酸グリセリン（カブリン酸：炭素数10）を用い、これにエタノールと水を後記第5表に記載する各種割合で混合し、各混合物に塩酸プロプラノロールを1重量%となるように加えて、外用剤（参考例23～28）を調製した。

【0040】参考例29

トリカブリン酸グリセリン50重量%、エタノール50重量%及び塩酸プロプラノロール1重量%を混合し、外用剤（参考例29）を得た。

【0041】

【薬理試験】

皮膚透過性試験（1）

*方法：雌性ヘアレスラットの腹部摘出皮膚をフランツ（Franz）型拡散セル（有効拡散面積：3.14cm²）に挟み、角質層側に被験試料を、真皮側にpH7.0の1/30M等張リン酸緩衝液を加えて、被験試料中の薬物の透過性を評価した。透過性は、緩衝液中の薬物を経時的にHPLCを用いて定量し、単位面積及び単位時間内の薬物の透過量からFlux値（μg/cm²/hr）を求め、比較した。

【0042】被験試料としては、上記実施例1～18で得られた本発明の外用剤及び参考例1～28で得られた外用剤を各1g用いた。

【0043】結果：

（1）実施例1～8及び参考例1～9の結果を下記第1表に示す。

【0044】

【表1】

*
第1表

被験試料	GMFE (重量%)	EtOH (重量%)	H ₂ O (重量%)	Flux値
参考例 1	0	0	100	0.0
参考例 2	0	30	70	4.5
参考例 3	0	40	60	1.7
参考例 4	0	50	50	5.6
参考例 5	0	60	40	1.6
参考例 6	0	70	30	3.0
参考例 7	0	80	20	2.3
実施例 1	10	30	60	30.9
実施例 2	10	40	50	18.9
実施例 3	10	50	40	19.5
実施例 4	10	60	30	11.3
参考例 8	10	70	20	0.4
実施例 5	20	20	60	8.5
実施例 6	20	30	50	19.3
実施例 7	20	40	40	28.4
実施例 8	20	50	30	9.9
参考例 9	20	60	20	3.1

【0045】上記の結果から明らかとなっており、本発明の外用剤は塩酸プロプラノロールの良好な皮膚透過を示した。

【0046】（2）実施例9～18及び参考例10の結

果を下記第2表に示す。

【0047】

【表2】

第2表

被験試料	GMFE (重量%)	EtOH (重量%)	H ₂ O (重量%)	Flux値
実施例 9	10	30	60	49.0
実施例 10	10	40	50	64.4
実施例 11	10	50	40	114.7
実施例 12	10	60	30	127.9
実施例 13	10	70	20	54.3
実施例 14	20	20	60	23.0
実施例 15	20	30	50	38.7
実施例 16	20	40	40	82.7
実施例 17	20	50	30	45.3
実施例 18	20	60	20	46.8
参考例 10	50	50	0	4.0

【0048】上記の結果から明らかなとおり、本発明の外用剤は塩酸プロプラノロールの顕著な皮膚透過を示した。

*下記第3表に示す。

【0050】

【表3】

【0049】(3) 実施例19及び参考例11の結果を*

第3表

被験試料	GMFE (重量%)	EtOH (重量%)	H ₂ O (重量%)	Flux値
実施例 19	10	40	50	66.1
参考例 11	0	40	60	2.0

【0051】上記の結果から明らかなとおり、本発明の外用剤は4-ヒフェニル酢酸の顕著な皮膚透過を示した。

示す。

【0053】

40 【表4】

【0052】(3) 参考例12～22の結果を第4表に

第4表

被験試料	GMFE (重量%)	EtOH (重量%)	H ₂ O (重量%)	Flux値
参考例12	10	30	60	1.9
参考例13	10	40	50	1.1
参考例14	10	50	40	1.2
参考例15	10	60	30	1.0
参考例16	10	70	20	0.8
参考例17	20	20	60	0.9
参考例18	20	30	50	0.6
参考例19	20	40	40	1.2
参考例20	20	50	30	0.9
参考例21	20	60	20	1.2
参考例22	50	50	0	0.9

【0054】(4) 参考例23～28の結果を第5表に示す。 * 【0055】

* 【表5】
第5表

被験試料	GMFE (重量%)	EtOH (重量%)	H ₂ O (重量%)	Flux値
参考例23	10	30	60	4.6
参考例24	10	50	40	1.8
参考例25	10	70	20	1.1
参考例26	20	30	50	1.1
参考例27	20	50	30	1.9
参考例28	50	50	0	0.0

【0056】皮膚透過性試験(2)

※(1)」に準じた方法で行った。

方法：被験試料として実施例12で得られた本発明の外
用剤と参考例29の外用剤とを用いて、外用剤を皮膚へ
塗布してから薬物の透過が始まるまでの時間(ラグタイ
ム)を比較した。試験は、上記「皮膚透過性試験

【0057】結果：結果を下記第6表に示す。

【0058】

【表6】

※
第6表

被験試料	ラグタイム(hrs)
実施例12	2.0
参考例29	3.5

【0059】上記の結果から明らかとなり、本発明の
外用剤は薬物の皮膚透過が始まるまでの時間を顕著に短
縮した。

【0060】皮膚刺激性試験

方法：被験試料1gを、成人男子5名の左上腕内側部に
50 夫々塗布し6時間放置後水で洗い流し、塗布部の異常の

有無を確認した。

【0061】結果：被験試料として本発明の外用剤（実施例12）を用いた場合、塗布部には、発赤等の異常は何ら認められなかった。一方、被験試料として参考例10の外用剤を用いた場合、被験者2名に発赤が認められ*

＊た。

【0062】以上の結果から、本発明の外用剤は皮膚刺激性が極めて低いことが明らかである

【0063】

【製造例】

製造例1：クリーム剤

酢酸ヒドロコルチゾン	1.0 g
流動パラフィン	10.0 g
セタノール	5.0 g
ミツロウ	5.0 g
イソプロピルミリステート	5.0 g
モノステアリン酸グリセリン	3.0 g
ポリオキシエチレン（20）セチルエーテル	2.0 g
モノオレイン酸グリセリン	10.0 g
プロピレングリコール	5.0 g
エタノール	25.0 g
精製水	29.9 g
メチルパラベン	0.1 g

流動パラフィン10.0 g、セタノール5.0 g、ミツロウ5.0 g、イソプロピルミリステート5.0 g、モノステアリン酸グリセリン3.0 g、ポリオキシエチレン（20）セチルエーテル2.0 g、モノオレイン酸グリセリン20.0 gを80℃に加熱して溶解し油相とする。一方、酢酸ヒドロコルチゾン1.0 g、プロピレン ※

※グリコール5.0 g、精製水29.9 g、メチルパラベン0.1 gを80℃に加熱して溶解し水相とする。油相を攪拌しながら徐々に水相を加えた後、攪拌下30℃まで冷却し、クリーム剤を得た。

【0064】

製剤例2：ゲル剤

4-ビフェニル酢酸	1 g
カルボキシビニルポリマー	1 g
ジイソプロパノールアミン	2 g
モノオレイン酸グリセリン	5 g
エタノール	40 g
プロピレングリコール	10 g
精製水	41 g

4-ビフェニル酢酸1 gを精製水10 g、エタノール40 g、モノオレイン酸グリセリン5 g、ジイソプロパノールアミン20 gの混合液に溶解する。カルボキシビニルポリマー1 gを精製水31 gに分散させたものに、★

★先の混合液及びプロピレングリコール10 gを加え、均一になるまで攪拌してゲル剤を得た。

【0065】

製剤例3：貼付剤

塩酸プロプラノロール	1.0 g
ポリアクリル酸ナトリウム	8.0 g
カルボキシメチルセルロース・ナトリウム	2.0 g
ジヒドロキシアリミニウムアミノアセテート	0.7 g
グリセリン	27.0 g
モノオレイン酸グリセリン	10.0 g
酒石酸	0.5 g
精製水	30.6 g
エタノール	20.0 g
エデト酸ナトリウム	0.2 g

ポリアクリル酸ナトリウム8.0 g、カルボキシメチルセルロース・ナトリウム2.0 g、ジヒドロキシアリミニウムアミノアセテート0.7 gをグリセリン27.0 g

に分散させてグリセリン分散液を調製する。別に、酒石酸0.5 g、塩酸プロプラノロール1.0 gを精製水30.6 gとエタノール25.0 gの混合液に溶解した後、

これをグリセリン分散液に加えて、均一になるまで攪拌 * チツクフィルムを張り合せた後所定の面積に切断して、
する。得られた混合物を不織布に展延して剥離性プラス * シート状の貼付剤を得た。

フロントページの続き

(56)参考文献 特開 平4-234314 (J P, A)
特開 平3-109321 (J P, A)
特開 平2-207018 (J P, A)
特開 平1-290616 (J P, A)

(58)調査した分野(Int.Cl.⁷, DB名)

A61K 47/14
A61K 9/06
A61K 9/08
A61K 9/70
A61K 47/10

DIALOG(R)File 351:Derwent WPI
(c) 2005 Thomson Derwent. All rts. reserv.

010062242 **Image available**

WPI Acc No: 1994-329953/199441

XRAM Acc No: C94-149938

Topical preparations with good percutaneous ability and low skin-stimulation - contain medicated components and percutaneous accelerators of glycerine mono-fatty acid ester, alcohol(s) and water

Patent Assignee: LEDERLE JAPAN LTD (LEDE-N)

Number of Countries: 001 Number of Patents: 002

Patent Family:

Patent No	Kind	Date	Applicat No	Kind	Date	Week
JP 6256218	A	19940913	JP 9369225	A	19930304	199441 B
JP 3471840	B2	20031202	JP 9369225	A	19930304	200382

Priority Applications (No Type Date): JP 9369225 A 19930304

Patent Details:

Patent No	Kind	Lan	Pg	Main IPC	Filing Notes
JP 6256218	A	10		A61K-047/14	
JP 3471840	B2	9		A61K-047/14	Previous Publ. patent JP 6256218

Abstract (Basic): JP 6256218 A

Topical preparations contain (1) medicated components, and (2) percutaneous accelerators (a) 1-30 wt.% of glycerin mono fatty acid ester, (b) 10-80 wt.% of alcohols, and (c) 10-70 wt.% of water

Pref., glycerin mono fatty acid ester is glycerin ester of 12-20C (un)satd. fatty acid (e.g., glyceride/monolaurate or glyceride mono-oleate). The medicated components (1) are anaesthetics (e.g., ethyl aminobenzoate), analgesic anti-inflammatories (e.g., methyl salicylate, or indomethacin), antibiotics (e.g., penicillin or tetracycline hydrochloride), hypertensives (e.g., propranolol hydrochloride), etc. The topical preparation is in form of ointment, gel, tape lotion or spray.

USE/ADVANTAGE - The topical preparations have good percutaneous ability and low skin-stimulation.

In an example, hydrocortisone acetate (1.0g), fluid paraffin (10.0g), cetanol (5.0g) bee wax (5.0g), isopropyl myristate (5.0g), glycerin monostearate (3.0g), polyoxy ethylene (20) cetyether (2.0g), glycerin mono-oleate (10.0g), propylene glycol (5.0g), ethanol (25.0g), water (29.9g), and methylparaben (0.1g) were formed into a cream.

Dwg.0/0

Title Terms: TOPICAL; PREPARATION; PERCUTANEOUS; ABILITY; LOW; SKIN; STIMULATING; CONTAIN; MEDICATE; COMPONENT; PERCUTANEOUS; ACCELERATE; GLYCEROL; MONO; FATTY; ACID; ESTER; ALCOHOL; WATER

Derwent Class: A96; B05; B07

International Patent Class (Main): A61K-047/14

International Patent Class (Additional): A61K-009/06; A61K-009/08;

A61K-009/70; A61K-047/10; A61K-047/14; A61K-047-10

File Segment: CPI